

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1933

THÈSE

N° 955

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Raoul, Joseph, Gabriel DU COUEDIC DE KERGOUALER

Né le 14 janvier 1935 à AIX-EN-PROVENCE (B. du Rh.)

Présentée et soutenue publiquement le :

1963

ETUDE STATISTIQUE DU DOSAGE DE L'OROSOMUCOÏDE

ET DU TEST AU CETAVLON

LORS DE L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE DE BOUILLAUD

CHEZ L'ENFANT

Président : Mr. F. COSTE, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1963

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Raoul, Joseph, Gabriel DU COUEDIC DE KERGOUALER

Né le 14 janvier 1935 à AIX-EN-PROVENCE (B. du Rh.)

Présentée et soutenue publiquement le :

ETUDE STATISTIQUE DU DOSAGE DE L'OROSOMUCOIDE
ET DU TEST AU CETAVLON
LORS DE L'EVOLUTION DE LA MALADIE DE BOUILLAUD
CHEZ L'ENFANT



Président : Mr. F. COSTE, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS.V

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } Gaston CORDIER

2^e ASSESSEUR } Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.)
	{ SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.)
	{ BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.)
	{ DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
	{ POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2^e CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin LEGER (L.)
	Cochin ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Pitié CORDIER (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière SICARD (A.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	Tenon OLIVIER (Cl.)
	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut MILLIEZ (P.)
	Broussais LENÈGRE (J.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SÈZE (S. de)
	Pitié DREYFUS (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes) MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (G.) COUINAUD (G.) GILLOT (G.) OLIVIER (G.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique . . .	GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports . . .	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie . . .	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALLOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISSET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (G.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie . . .	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale . . .	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) GERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYSUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale . .	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICMET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (G.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture . . .	LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICORACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch.
Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.
Physique médicale	{ GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phthisiologie	{ KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	{ DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Stomatologie	{ CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
Urologie	{ AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaire	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes PARENTS

A mon Ami C. LAROCHE

A mon Ami, le Docteur FORES

A tous mes AMIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550201_0042

Au Professeur F. COSTE

Qui ma fait l'honneur de présider
cette thèse.

Au Docteur J. CHEVALLIER

Qui inspira ce travail.
Avec mes remerciements.

Au Professeur J. CAUCHOIX

Au Docteur L. GUILLAUMAT

Au Docteur GUERARD DES LAURIERS

A tous ceux qui furent mes Maîtres.

Avec ma reconnaissance.

I N T R O D U C T I O N

Les travaux faits en milieu hospitalier, concernant la biologie de la maladie de Bouillaud ne se comptent plus, mais ces travaux ne peuvent porter généralement que sur la crise initiale et les quelques semaines qui la suivent, car la convalescence a lieu hors de l'hôpital. Par la suite, donc, les malades se dispersent et il est rare d'avoir l'occasion de réunir un nombre important d'observations sur l'évolution ultérieure. Le centre de cardio-rhumathologie infantile de Nanterre a permis de réunir 90 dossiers d'enfants surveillés jusqu'à leur stabilisation clinique et biologique.

Par ailleurs, ce centre a la possibilité de pratiquer des bilans périodiques très approfondis. C'est ainsi qu'il nous a été donné d'étudier plus particulièrement deux tests à propos desquels l'expérience est encore assez restreinte : le dosage de l'orosomucoïde et le test au cétaïlon.

Notre étude a un caractère statistique. Dans ce sens, elle vient compléter le travail représenté par la thèse de Blanchier qui a également étudié les variations de ces deux tests dans les mêmes observations, mais considérées individuellement.

Chapitre I

LES SEROMUCOIDES ACIDES DANS LE CADRE DE LA BIOLOGIE DE LA MALADIE DE BOUILLAUD

Le grand nombre d'examens biologiques cherchant à étudier le RAA évoque bien leur insuffisance : Aucun n'est spécifique de la maladie. Cependant, autant pour le diagnostic que pour la surveillance de l'évolution, ils sont indispensables. Si la clinique peut être très évocatrice lors de la crise aiguë initiale, c'est néanmoins la pétition des résultats du laboratoire qui étayera formellement le diagnostic. Par la suite le caractère insidieux du processus rhumatismal amène au premier plan l'intérêt des examens complémentaires.

La valeur de ces nombreux tests est inégale : Certains, de par leur complexité ou leur signification surtout théorique restent du domaine de la recherche; d'autres font double emploi avec des tests plus simples. Actuellement on estime que les examens qui méritent le plus d'être utilisés systématiquement sont les suivants :

- Le dosage des antistreptolysines O (ASLO), reflet de l'infection streptococcique.

- La mesure de la vitesse de sédimentation globulaire, la mesure du séromucoïde acide αI (ou orosomucoïde), le test au cétavlon, qui, tous trois, sondent le processus inflammatoire.

INTERET DU DOSAGE DES ASLO, (2)

L'élévation des ASLO est un argument de valeur pour le diagnostic du rhumatisme articulaire aigu :

- Dans près de 90 % des cas, le titre est élevé et le plus souvent supérieur à 800 unités.
- Dans 10 % des cas environ, il est normal : 200 à 300 unités.
- Il n'est abaissé (50 ou 100 unités) que de façon tout à fait exceptionnelle, de telle sorte qu'un titre bas a une valeur d'exclusion diagnostique presque formelle.

Au cours de l'évolution, le titre des ASLO s'abaisse progressivement et n'a pratiquement pas d'intérêt pour la conduite du traitement. Il redevient normal en quelques semaines ou mois. La surveillance ultérieure du titre des antistreptolysines permettra cependant de dépister une éventuelle réinfection streptococcique témoignant alors d'un échec du traitement prophylactique. Il est à noter en outre que si le traitement prophylactique est tout à fait efficace, le titre des ASLO tombe au contraire, après un ou deux ans, à un taux très bas (50 ou 100 unités), ce qui confirme que le taux dit normal (200 à 300 unités) rencontré chez les témoins, n'est pas un taux fixe résiduel, mais un taux entretenu par des réinfections périodiques plus ou moins inapparentes.

INTERET ET CARENCES DE LA VITESSE DE SEDIMENTATION (2)

En raison de sa simplicité et de l'intérêt du renseignement qu'il apporte sur l'état du processus inflammatoire, ce test utilisé systématiquement depuis plus de trente ans garde une place essentielle et constitue l'examen de routine pour le diagnostic et la surveillance de la maladie de Bouillaud. Il peut être rapidement pratiqué au lit du malade. La technique consiste à mesurer dans un tube capillaire gradué, placé verticalement, la vitesse de sédimentation globulaire du sang rendu incoagulable par du citrate de soude à 3,8 %, à la fin de la première et de la deuxième heure.

La V.S. atteint le plus souvent des chiffres élevés lors de la crise initiale, généralement au-dessus de 60 mm à la fin de la première heure, et son élévation est un bon argument diagnostique, en présence d'un contexte clinique déjà évocateur.

Surtout la V. S. pratiquée hebdomadairement permet de suivre d'une manière assez fidèle, la destinée du processus inflammatoire. A mesure que celui-ci s'acheminera vers l'extinction, la vitesse de sédimentation reviendra progressivement à la normale, en l'absence de traitement et de pathologie intercurrente (angine, infection dentaire...)

Cependant ce test, bien que très précieux, présente encore des insuffisances :

- En premier lieu, la V. S. peut être faussée lors de certains états : asystolie, anémie, polyglobulie, etc... Sa sensibilité étant très grande, elle s'élèvera fréquemment sous l'effet d'une affection intercurrente, infectieuse surtout.

- L'élément le plus important réside dans le fait que les résultats sont influencés par les divers traitements, d'une façon qui n'est pas parallèle à l'évolution propre de la maladie, mais au contraire spécifique de la thérapeutique : Ainsi elle revient à la normale beaucoup plus rapidement sous traitement hormonal que sous traitement par la Phénylbutazone, alors que l'effet des deux traitements sur la maladie paraît sensiblement identique dans les premières semaines de l'évolution. Au cours du traitement hormonal qui est devenu le traitement habituel de la crise rhumatismal, on assiste à la chute très rapide de la vitesse de sédimentation ; elle est obtenue en moins de douze jours avec un traitement à doses correctes. Mais il est clair qu'une V. S. inférieure à 10 mm chez un enfant qui reçoit encore 30 mg par jour de deltacortisone ne signifie pas guérison et l'arrêt trop précoce du traitement expose à une reprise évolutive. Si l'on n'utilise aucun autre test, on procède par tâtonnements et on diminue très lentement le traitement en multipliant les contrôles de la sédimentation, prêt à réaugmenter les doses si la V. S. tend à remonter.

- Enfin il semble possible qu'une vitesse de sédimentation normale soit compatible avec la persistance d'une évolutivité rhumatismale atténuée ou localisée, et le caractère normal de la sédimentation au cours

de certaines chorées rhumatismales plaide en ce sens.

- Ajoutons à tout cela que la vitesse de sédimentation n'a aucune valeur pronostique.

Il apparaît que la vitesse de sédimentation ne peut constituer à elle seule un test de stabilisation définitive et qu'il est indiqué de lui adjoindre d'autres tests. Or les substances qui traduisent le plus fidèlement les réactions du tissu conjonctif sont les séromucoïdes acides. De nombreuses méthodes ont été proposées pour évaluer les glycoprotéines sériques (électrophorèse, dosages chimiques), mais elles ne peuvent pas toutes passer dans la pratique courante, à cause de leur prix de revient élevé ou de leur caractère complexe ou peu fidèle. Les deux tests qui nous intéressent particulièrement et qui semblent mériter une large diffusion sont :

- Le dosage ou la mesure de l'orosomucoïde acide $\alpha 1$).
- Le test au cétyltriméthylammonium, dit test au cétaïlon qui évalue indirectement l'haptoglobine (séromucoïde acide $\alpha 2$).

Nous en décrirons ultérieurement les techniques.

NATURE ET ORIGINE DES SEROMUCOÏDES ACIDES (5)

Les séromucoïdes acides constituent la fraction la plus riche en polysaccharides des glycoprotéines sériques. Celles-ci sont constituées, rappelons-le, par l'association à une protéine d'un polysaccharide contenant galactose, mannose et N-acétylglucosamine ; le glucidogramme s'obtient par coloration élective des glycoprotéines après électrophorèse.

L'origine des séromucoïdes a été, ces dernières années, l'objet de controverses. Selon l'hypothèse de Gersch et Catchpole, primitivement admise, les glycoprotéines sériques seraient issues de la dépolymérisation des mucopolysaccharides de la substance fondamentale du tissu conjonctif ; en d'autres termes, il y aurait un rapport direct entre la destruction du tissu conjonctif et la genèse des glycoprotéines sériques. Mais cette théorie a rencontré, par la suite, un certain nombre d'objections. Entre autres, il a

été mis en évidence par Musil que l'augmentation des glycoprotéines sériques dans les brûlures, l'infractus et les hépatites n'était pas synchrone à l'augmentation de la transaminase sérique correspondant à la phase de destruction cellulaire, mais qu'elle avait lieu ultérieurement, lors de la phase de réparation, c'est à dire de prolifération conjonctive.

Ainsi Jayle admet actuellement avec Shetlar que l'augmentation des glycoprotéines sériques est en rapport avec la prolifération du tissu conjonctif. De nombreux arguments laissent à penser que l'orosomucoïde et l'haptoglobine sont synthétisés, au moins en partie, au niveau du foie. Il existe, en effet une proportionnalité entre la diminution de ces glycoprotéines et la destruction du parenchyme hépatique.

Il ressort de ces considérations comme indubitable, qu'il existe une relation étroite entre les modifications du tissu conjonctif provoquées par toutes sortes de sollicitations pathologiques et l'augmentation des glycoprotéines circulantes. Ajoutons que, non seulement l'augmentation de l'orosomucoïde et de l'haptoglobine est simultanée, mais aussi que cette étroite corrélation englobe également le fibrinogène qui évolue parallèlement, à tel point que Jayle a émis l'hypothèse que l'haptoglobine pouvait être à l'origine des deux autres protéines.

LES SEROMUCOÏDES DANS LE RAA (3 - 4)

Parmi les diverses agressions (traumatiques, infectieuses, cancéreuses ou dégénératives) susceptibles d'entraîner une ascension du taux des séromucoïdes, on conçoit bien que le RAA ait une place prépondérante, étant donné le rôle que le tissu conjonctif joue dans le processus inflammatoire général qui caractérise cette affection. Ainsi le glucidogramme a déjà été très employé par divers auteurs (les perturbations portent essentiellement sur les fractions α 1 et α 2 qui sont très augmentées). Leur conclusion a été que le traitement hormonal devait être poursuivi jusqu'à la normalisation du glucidogramme qui se faisait bien après celle de la vitesse de sédimentation.

Mais comme les modifications du glucidogramme reposent essentiellement sur l'augmentation de l'orosomucoïde et de l'haptoglobine, il est normal de se pencher plus particulièrement sur ces deux protéines. Diverses études leur ont déjà été consacrées. Kelley, Good et Mc Quarrie ont mis en évidence l'augmentation initiale du séromucoïde α I dans le RAA et son retour progressif à la normale plus lent que celui de la vitesse de sédimentation, lors de la stabilisation. D'autres travaux ont été consacrés à l'étude de l'influence du traitement sur les variations de l'orosomucoïde et il semble qu'elles ne soient pas influencées par le traitement hormonal et se fassent parallèlement à l'évolution propre de la maladie. L'haptoglobine a surtout été étudiée par Jayle, avec des résultats analogues, montrant de plus, comme nous l'avons mentionné plus haut, la corrélation entre orosomucoïde, haptoglobine et fibrinogène.

Quant au test au Cétavlon, il a été récemment étudié dans le RAA par Paget et Fruchard. Leur étude a mis en évidence une bonne corrélation de ce test avec les séromucoïdes perchlorosolubles, dosés par la méthode chimique, et avec le bloc α I - α 2.

On voit donc que tous les travaux faits jusqu'ici sur les séromucoïdes tendent à prouver que leur retour à la normale constitue un test de stabilisation beaucoup plus sûr que la seule vitesse de sédimentation.

o^oo

Chapitre II

MATERIEL D'ETUDE

Sous ce titre, nous décrirons globalement les caractéristiques de l'ensemble pathologique sur lequel nous avons travaillé et la manière dont les examens de laboratoire ont été pratiqués au cours et au décours de la crise rhumatismale, dans cet ensemble. Nous verrons succinctement le procédé que nous avons utilisé pour classer et manipuler les résultats numériques de ces examens. Enfin nous donnerons les techniques employées pour le dosage de l'orosomucoïde et le test au Cétavlon.

LA COLLECTION PATHOLOGIQUE

Le centre de cardio-rhumatologie infantile de Nanterre a mis à notre disposition un peu plus de 90 dossiers se rapportant à la maladie rhumatismale, répartis de la manière suivante :

- 5 cas de RAA stabilisés en arrivant au centre et 6 pseudo-crisés ou pseudo-rechutes. Parmi ces dossiers, certains nous ont été très utiles pour tenter de déterminer la normale des résultats de laboratoire. A ce sujet, nous avons d'ailleurs étudié en outre quelques dossiers de cardiopathie. Nous y reviendrons ultérieurement.

- 7 cas de RAA d'évolution chronique, c'est-à-dire dont la dernière crise aiguë remontait à plus d'un an lors de leur arrivée au centre, mais présentant encore des tests très perturbés. La localisation cardiaque était constante : 6 cas avec souffles de $\frac{2}{10}$ ou $\frac{3}{10}$, 1 cas avec souffle systolique à $\frac{7}{10}$.

- 7 cas de Chorée (avec ou sans manifestations proprement rhumatismales associées). Dans 2 cas le coeur était normal ; d'ailleurs il s'agissait

de souffles de $\frac{2}{10}$.

- Enfin 70 cas de RAA dont la crise aigue était récente, voire même en cours, lors de leur arrivée au centre.

-Les âges se répartissaient entre 4 et 15 ans inclus.

-Le plus grand nombre de ces cas étaient traités au décours d'une première crise. Cependant, dans 7 cas il s'agissait d'une 2ème crise; dans un cas, d'une 3ème ; dans un cas, d'une 5ème; dans un cas, d'une 6ème; dans un dernier cas, d'une Nème crise (le nombre des crises précédentes n' ayant pu être précisé).

-La date d'entrée au centre par rapport au début de la maladie est variable suivant les enfants, mais le plus souvent assez tardive, étant donnée l'habitude existante de traiter la crise aigue dans les hopitaux. Ainsi nous n'avons que 10 enfants dont l'arrivée au centre a eu lieu au cours du premier mois par rapport au début de la crise ; 4 autres, entre le 10ème et le 20 ème jour. Dans le second mois, nous avons 29 entrées, et 17 au cours du troisième.

-La durée de présence au centre varie entre 2 et 8 mois, mises à part quelques rares exceptions. Dans le plus grand nombre de cas, cette durée se situe entre 2 et 4 mois.

-Du point de vue cardiaque, sur ces 70 enfants, 18 étaient indemnes à leur départ du centre, 40 avaient des souffles ne dépassant pas $\frac{3}{10}$, 12 avaient des séquelles endocarditiques

plus importantes.

RYTHME DES EXAMENS

La vitesse de sédimentation a été pratiquée 2 fois par semaine pendant toute la période de surveillance étroite; dans de rares cas, plus

fréquemment. Ensuite une fois par semaine, en approchant de la stabilisation.

Le dosage de l'orosomucoïde et le test au cétaïlon ont été pratiqués toutes les deux semaines.

Protidogramme et glucidogramme étaient faits tous les mois.

Un prélèvement de gorge était pratiqué à l'entrée, s'il était positif, il était répété après traitement par la pénécilline. De plus, il était pratiqué éventuellement si une angine survenait au cours de l'évolution.

Le dosage des ASLO était pratiqué à l'entrée et à la sortie. Au cours du séjour, il était répété à la suite d'une angine ou d'une extraction dentaire.

Un fait particulièrement important se dégage pour notre étude : La semaine doit être considérée comme l'unité de temps, puisqu'elle préside à la périodicité des examens.

METHODE UTILISEE POUR LE CLASSEMENT DES RESULTATS

Afin de manipuler plus aisément le grand nombre de résultats dont nous disposons, nous les avons reportés sur des fiches munies d'un système de perforations marginales. A l'aide d'une pince spéciale, les encoches étaient ensuite pratiquées sur le bord de la fiche, suivant une sorte de code et correspondant aux renseignements inscrits sur la surface de la fiche. Par cette méthode on pouvait alors isoler rapidement, à l'aide d'une tige métallique, telles ou telles fiches désirées au moment opportun de l'étude.

Chaque fiche représentait un bilan biologique. Elle portait les renseignements suivants :

- Numéro du dossier du malade
- Nom et âge.
- Diagnostic : RAA ou Chorée, numéro de la crise ou forme chronique, localisation cardiaque éventuelle.

- Le jour de maladie.
- Le jour de présence au centre.

Ensuite les résultats de :

- La vitesse de sédimentation.
- L'orosomucoïde.
- Les glycoprotéines alpha 1, en surface.
- Le test au cétavlon.
- Les glycoprotéines alpha 2, en surface.
- La réaction de Vernes-résorcine.
- Les globulines alpha 2 en pourcentage.
- La somme des glycoprotéines alpha 1 + alpha 2 en pourcentage.
- Les ASLO.
- Les ASLO vraies.
- Les gamma globulines en pourcentage.
- Les bêta 2 globulines en pourcentage.

On voit donc l'intérêt de pouvoir isoler rapidement, par exemple tous les bilans correspondant à telle période de la maladie, ou encore tous les bilans comportant une vitesse de sédimentation normale, etc ...

A vrai dire, nous sommes loin d'avoir épuisé par le travail que nous présentons ici, tous les renseignements que peut apporter la confrontation des résultats ainsi classés, puisque nous nous sommes bornés à mettre en évidence les variations de l'orosomucoïde et du test au cétavlon (et accessoirement de la réaction de Vernes-résorcines).

TECHNIQUE UTILISEE POUR LE DOSAGE DE L'OROSOMUCOIDE

L'électrophorèse à pH acide sépare les protéines sériques en diverses fractions : M1, M2, A, B, C. La fraction M1 la plus rapide est nettement individualisée principalement après coloration par l'acide périodique (réactif de Schiff).

Elle correspond au séromucoïde α 1 (orosomucoïde) qui représente la variable la plus intéressante de la fraction α 1 globulique.

L'évolution du séromucoïde α 1 par électrophorèse est une méthode simple donnant des résultats reproductibles à condition d'utiliser des modalités techniques bien standardisées. Voici celles que nous employons :

A - SEPARATION ELECTROPHORETIQUE A pH ACIDE :

Le tampon pH 3,9 est de la composition suivante :

- Pyridine 30 ml
- Acide acétique 100 ml
- Eau distillée qsp 5 litres

La cuve à électrophorèse est à évaporation limitée (GROULADE) (Fabrication APELAB J-C Montagné - Bagneux (Seine)).

Le dépôt de 80 microlitres de sérum est effectué au milieu de la partie horizontale de la bande de papier, à égale distance des extrémités anodique et cathodique.

L'alimentation est fournie par un redresseur stabilisé (Fabrication APELAB J.C. Montagné - Bagneux (Seine)), permettant le contrôle de la différence de potentiel aux extrémités de la bande de papier. La durée de migration est de 16 heures, avec une différence de potentiel de 5,25 volts/cm, soit 105 volts pour 20 centimètres. Le séchage et la fixation se font par exposition aux infra-rouges (20 à 30 minutes).

B - COLORATION PAR L'ACIDE PERIODIQUE - REACTIF DE SCHIFF

On ne conserve pour la coloration que la partie de la bande maintenue horizontale pendant la migration électrophorétique.

Tous les temps de la coloration sont effectués dans des cuvettes munies d'un couvercle, et animées d'un mouvement de bascule à raison de deux cycles par minute. (Fabrication APELAB - J - C Montagné Bagneux (Seine)). Les réactifs sont d'abord versés dans les cuvettes, puis les bandes progressivement immergées de façon à assurer une imprégnation homogène.

Les quantités de réactifs utilisés sont fonction du nombre de bandes et des dimensions des cuvettes.

De toutes façons, il est essentiel que les bandes demeurent indépendantes les unes des autres, et complètement immergées.

REACTIFS -

- Acide chlorhydrique environ 2 N

Verser dans 400 ml d'eau distillée, 100 ml d'Acide chlorhydrique RP (d : 1,19).

- Fuchsine sulfitée

Porter à ébullition dans un erlen :

- eau distillée 400 ml

Arrêter l'ébullition et verser :

- Fuchsine Diamant R.A.L. (Prolabo); 2 grammes

Laisser refroidir et ajouter :

- Métabisulfite de Potassium 4 grammes

- Acide Chlorhydrique environ 2 N 10 ml

Boucher l'erlen et le laisser une nuit à l'obscurité à + 6°.

Le lendemain, si le liquide n'est pas jaune paille, ajouter :

- Charbon activité NORIT (Prolabo) 1 gramme

Et filtrer.

Ajouter ensuite :

- Acide Chlorhydrique, environ 2 N 10 ml

Nous employons le réactif, le jour même de la préparation, mais il peut être également conservé 5 à 6 jours, dans un flacon-émeri, à + 6° et à l'obscurité.

- Réactifs à préparer extemporanément

Les quantités de Réactifs indiqués correspondent à la coloration de dix bandes (nombre maximum), dans des cuvettes de 29 x 19 x 4,5 cm.

- Acide périodique :

Acide périodique pur Prolabo 1,80 g

Eau distillée 64 ml

Mélanger et agiter jusqu'à dissolution.

Ethanol à 95° Prolabo 142 ml

- Fuchsine alcoolique :

Fuchsine sulfitée 125 ml

Ethanol à 95° 125 ml

- Eau sulfitée de rinçage :

Métabisulfite de potassium purifié cristallisé

(Prolabo) 4 g

Eau distillée 1 lt

Acide chlorhydrique R. P. (d : 1,19) 10 ml

Mélanger et agiter jusqu'à dissolution.

- Eau sulfitée alcoolique :

Eau sulfitée de rinçage 50 ml

Ethanol à 95° 150 ml

LES DIFFERENTS TEMPS DE LA COLORATION- Ethanol à 95° 200 ml

Agiter 10 minutes (récupérer pour le sixième bain)

- Acide périodique 200 ml

Agiter 7 minutes exactement (pendant ce temps, préparer l'eau sulfitée alcoolique de rinçage)

- Eau sulfitée alcoolique 200 ml

Agiter 10 minutes (pendant ce temps, préparer la Fuchsine alcoolique)

- Fuchsine alcoolique 250 ml

Agiter 45 minutes

- Eau sulfitée de rinçage 250 ml

Agiter 20 minutes (à répéter trois fois)

- Ethanol à 95°, premier bain complété à 200 ml
- Agiter 10 minutes
- Essorer et sécher à l'air.

C - EVALUATION QUANTITATIVE

Après impregnation des bandes colorées dans l'huile de vaseline, sous vide, et pendant une ou deux minutes, la lecture est faite au photomètre (filtre vert) et la teneur en séromucoïde $\alpha 1$ est déterminée par planimétrie (Intégraphé Elphor).

Afin d'éliminer certains accidents de la courbe photométrique imputables à d'autres facteurs, il nous semble préférable de délimiter la surface photométrique correspondant au séromucoïde $\alpha 1$, en utilisant comme repères directement visibles les contours anodique et cathodique de la tache.

En rapportant les résultats à une courbe-témoin construite à l'aide de des valeurs obtenues après électrophorèse et coloration d'une gamme à différentes concentrations de séromucoïdes $\alpha 1$ préparées par précipitation, on peut déterminer approximativement la teneur pondérale du séromucoïde $\alpha 1$ du sérum.

TECHNIQUE DU TEST AU CETAVLON (technique du test de Martin et Badin, Annales de Biologie Clinique - n° 10 - 12 - Octobre/Décembre 1961. p. 752)

Réactifs.

1. Solution à 1 % de bromure de cétyltriméthylammonium
- Solution alcoolique concentrée à 20 % de bromure de cétyltriméthylammonium (vendue dans le commerce sous le nom de Cétavlon) 10 ml;
- eau distillée q. s. p. 200 ml.

Ajuster à pH 5,5 avec l'acide chlorhydrique N/10 au comparateur de Hellige (rouge de Méthyle) 0,90 ml de HCl suffisent en général. Si le pH est dépassé on rectifie avec de la soude N/10.

2. Glycérine pure neutre.

Réaction

- Dans un tube de Kahn, on introduit

0,2 ml de sérum frais

1 bille de verre,

3 ml de solution à 1 % de bromure de cétyltriméthylammonium.

On mélange immédiatement par 2 ou 3 transvasements réciproques dans un autre tube propre ou par retournement. On attend 2 minutes. On ajoute alors 0,5 ml de glycérine. On agite jusqu'à la disparition des stries en opérant comme précédemment par transvasements réciproques ou encore par retournement. On attend 30 minutes, puis on lit au photomètre.

Photomètre Vernes, Bricq & Constant - cellule au césium sans surcharge, écran rouge (0 à gauche, 1 à droite).

Chapitre III

RESULTATS DE L'ETUDE

Avant d'exposer nos résultats concernant les variations des séro-mucoïdes lors de l'évolution de la maladie de Bouillaud, nous décrirons la tentative que nous avons faite pour déterminer le taux normal d'orosomucoïde et la valeur normale du test au cétavlon.

VALEURS NORMALES DU DOSAGE DE L'OROSOMUCOÏDE ET DU TEST AU CETAVLON.

La normalité, on le sait, est le plus souvent difficile à définir, car l'on se heurte à l'impossibilité d'expérimenter sur une population non pathologique suffisamment importante.

Nous avons donc cherché à réunir des témoins chez qui apparemment rien ne devait perturber les tests. Nous avons ainsi isolé une pseudo-crise de RAA, une pseudo-rechute de RAA, une pseudo-rechute de Chorée, 5 cas de RAA stabilisés depuis longtemps (en vacances au centre) et un cas de cardiopathie opérée (également en vacances au centre).

Ces témoins nous ont procuré les valeurs suivantes :

- Pour le dosage de l'orosomucoïde (résultats exprimés en mm²) :

150-156-60-144-192-174-132-84-138-144-136-114-132-108-

Moyenne : 136

- Pour le test au cétavlon (résultats exprimés en unités photométriques) :

11-13-5-6-2-3-8-12-3-4-2-3-3-5- 18-

Moyenne : 6

Ajoutons que nous avons relevé dans les mêmes dossiers les valeurs de la réaction de Vernes-résorcine et que la moyenne est 10.

Cependant ces témoins ne sont pas absolument sûrs : Les cas de rhumatisme articulaire sont-ils formellement stabilisés dans les années qui suivent la crise ? Peut-on affirmer qu'il ne subsiste aucun phénomène inflammatoire général dans les années qui suivent l'opération d'une cardiopathie congénitale ? N'existe-t-il aucune affection intercurrente pouvant perturber ces tests dont nous savons qu'ils sont sensibles à toutes sortes de sollicitations ? Il est à remarquer que nous avons plusieurs valeurs assez élevées par rapport à la moyenne (par exemple 192 pour l'orosomucoïde et 18 pour le Cétavlon). Surtout les valeurs théoriquement normales que nous avons isolées sont en nombre restreint.

Aussi nous avons fait appel à d'autres considérations pour déterminer la normalité : D'une part l'étude des points bas des courbes exposées plus loin et enfin l'expérience subjective que nous avons accumulée en compulsant systématiquement les tests de tous les enfants traités au centre, au moment de leur départ (qu'il s'agisse de rhumatismes, de cardiopathies ou de néphropathies).

C'est donc, en définitive un argument de fréquence qui nous a fait adopter les valeurs suivantes :

Pour le dosage de l'orosomucoïde :

- | | |
|---------------|---|
| $\frac{I}{I}$ | -Résultats normaux au-dessous de 150 mm ² . |
| $\frac{I}{I}$ | -Résultats pathologiques au-dessus de 180 mm ² . |
| $\frac{I}{I}$ | -Résultats douteux entre 150 et 180 mm ² . |

Pour le test au cétavlon :

- | | |
|---------------|--|
| $\frac{I}{I}$ | -Résultats normaux en-dessous de 10 U. P. |
| $\frac{I}{I}$ | -Résultats pathologiques au-dessus de 20 U. P. |
| $\frac{I}{I}$ | -Résultats douteux entre 10 et 20 U. P. |

REPARTITION DES FICHES PAR PERIODES PAR RAPPORT AU DEBUT DE LA CRISE.

Il ne saurait être question de classer ainsi les fiches correspondant aux cas de RAA chroniques chez qui la crise est trop ancienne pour qu'il y ait un intérêt quelconque à le faire. Nous les avons donc exclues, pour n'étudier nos tests que sur les 70 cas de RAA et les 7 cas de Chorée, chez qui la crise initiale est relativement récente.

Pour établir les courbes des variations moyennes des valeurs des tests biologiques, il nous fallait préciser un certain nombre de points, correspondant aux périodes successives de l'évolution et définies conventionnellement. Différents impératifs présidaient au choix de ces périodes. En premier lieu, chacune d'elles devait comprendre au moins 20 fiches, nombre au-dessous duquel on ne peut accorder de valeur statistique à la moyenne arithmétique d'un sondage. D'autre part, il s'est avéré nécessaire de tenir compte de la périodicité des examens, et il a fallu que chaque période corresponde à un nombre entier de semaines. Etant donné enfin que nous étions moins riches en fiches sur lesquelles était mentionné un résultat de dosage d'orosumucoïde, c'est à partir de celles-ci que nous avons effectué notre groupement par périodes. Ce groupement a ensuite été conservé d'un bout à l'autre de l'étude, afin de faciliter les comparaisons. De plus, ces périodes ont été numérotées de la manière suivante :

- Période I : 6 premières semaines (du premier jour de la crise initiale).
- Période 2 : 7ème et 8ème semaines.
- Période 3 : 9ème et 10ème semaines
- Période 4 : 11ème et 12ème semaines.
- Période 5 : 13ème et 14ème semaines.
- Période 6 : 15ème et 16ème semaines.
- Période 7 : 17ème et 18ème semaines.
- Période 8 : 19ème et 20ème semaines.

- Période 9 : 21ème, 22ème et 23ème semaines.
- Période 10 : 24ème, 25ème, 26ème et 27ème semaines.
- Période 11 : 28ème, 29ème et 30ème semaines.
- Période 12 : 31ème, 32ème, 33ème et 34ème semaines.
- Période 13 : de la 35ème à la 41ème semaine
- Période 14 : de la 41ème à la 48ème semaine.
- Période 15 : Au delà de 47 semaines (le bilan le plus tardif que nous possédons et portant un résultat de dosage d'orosomucoïde correspond au jour 454 à partir du début de la maladie).

VARIATION DU TAUX DE L'OROSOMUCOÏDE.

La construction d'une courbe est une première méthode permettant de visualiser les variations d'un test biologique. Dans le but de parvenir à la courbe la plus explicite, nous avons essayé divers moyens :

Nous avons tout d'abord établi la courbe des "maxima de fréquence", c'est-à-dire que nous avons déterminé, pour chaque période, autour de quelle valeur se groupait le plus grand nombre de résultats; nous avons représenté chacune de ces valeurs par un point, dans un système d'axes, et nous avons obtenu la courbe en réunissant par des segments de droite les divers points ainsi déterminés. Mais cette courbe s'est avérée décevante en ce sens qu'elle présentait une malheureuse allure en "dents de scie", ne pouvant donner lieu à une interprétation rationnelle, tout au moins dans ses variations de détail. En substituant au "maxima de fréquence", les moyennes arithmétiques calculées pour chaque période en additionnant les valeurs respectives et en divisant le résultat par le nombre de valeurs, nous avons construit la courbe des moyennes. Par son allure beaucoup plus régulière, elle s'est avérée d'autant plus évocatrice. Il en a été de même de la courbe des "médianes", la médiane étant, dans l'ordre des valeurs de chaque période, celle qui se trouve équidistante des deux valeurs extrêmes. Néanmoins, étant donné la moindre signification statistique de la médiane par rapport à la moyenne arithmétique, nous avons finalement choisi la courbe des moyennes comme la plus représentative.

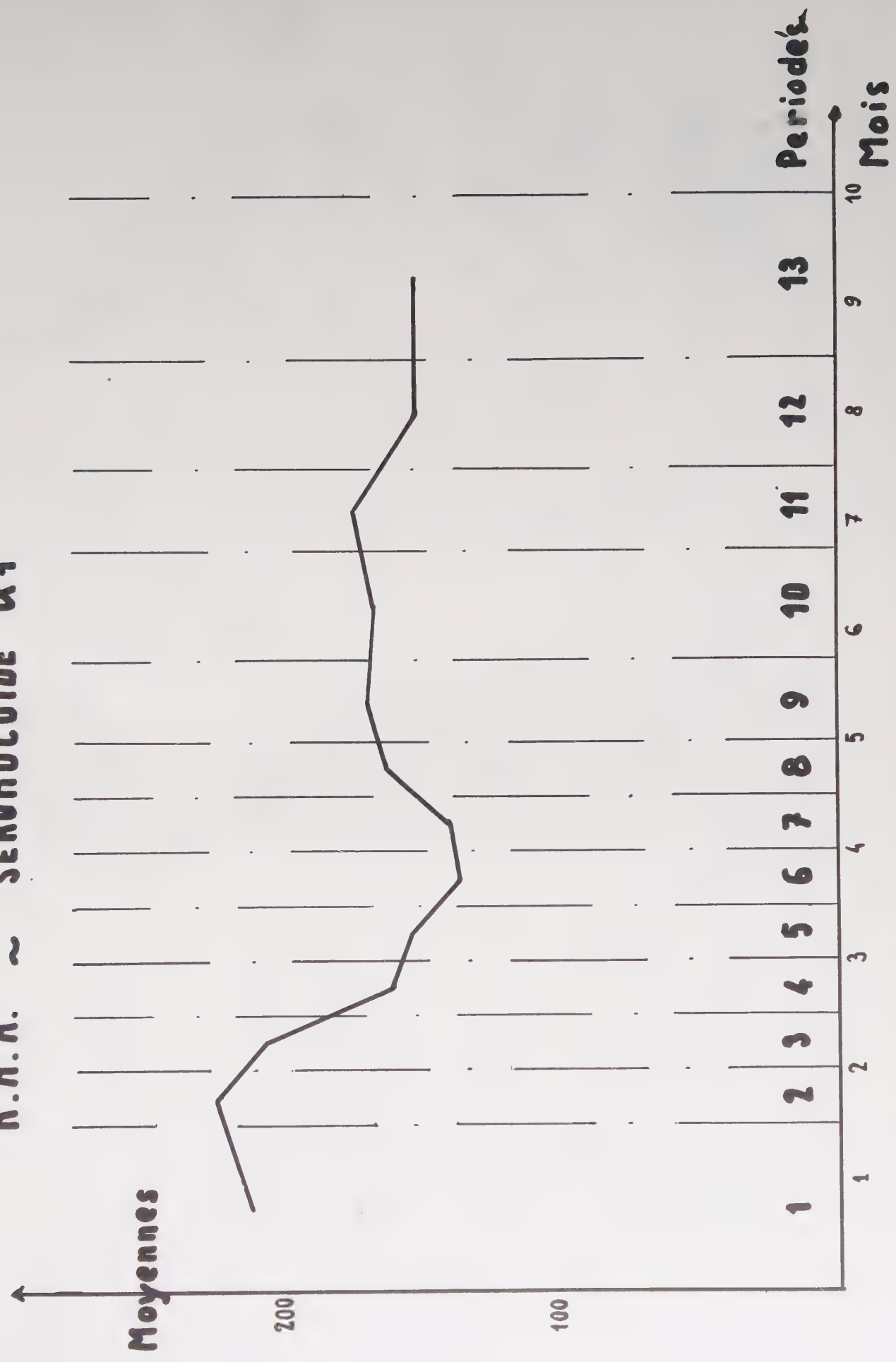
Nous donnons ci-dessous les différentes valeurs du maximum de fréquence, de la médiane et de la moyenne du taux de l'orosumucoïde, pour chaque période de l'évolution de la maladie rhumatismale.

<u>Période</u>	<u>Maximum de fréquence</u>	<u>Médiane</u>	<u>Moyenne</u>
1	270	231	216
2	240	219	228
3	200	210	209
4	138	156	164
5	156	147	156
6	132	132	139
7	150	138	141
8	126	138	165
9	174	162	171
10	126	155	170
11	150	165	178
12	126	138	154
13	120	133	154
14	138	168	177
15	162	164	167

Précisons que les valeurs données pour la période 15 sont incertaines, car elles ont été calculées sur 18 fiches au lieu de 20.

Nous reproduisons ici la courbe des moyennes, dont les deux derniers points ont été éludés. A ce niveau, en effet, la courbe avait tendance à se relever, ce qui correspond à une certaine aberration pour des raisons que nous expliquerons au chapitre des commentaires.

R.A.A. ~ SERONUCOÏDE α_1



Une autre méthode de visualisation susceptible d'apporter des renseignements supplémentaires consiste à classer les valeurs de chaque période en plusieurs catégories et à exprimer les pourcentages de chacune d'elle par des colonnes proportionnelles. Nous avons ainsi obtenu pour chaque période un système de 4 colonnes qui représentent de gauche à droite les valeurs du taux de l'orosomucoïde :

- 1° - Plus petites que 150
- 2° - Comprises entre 150 et 180.
- 3° - Comprises entre 180 et 210.
- 4° - Plus grandes que 210.

Nous rapportons dans le tableau ci-dessous les valeurs numériques des différents pourcentages.

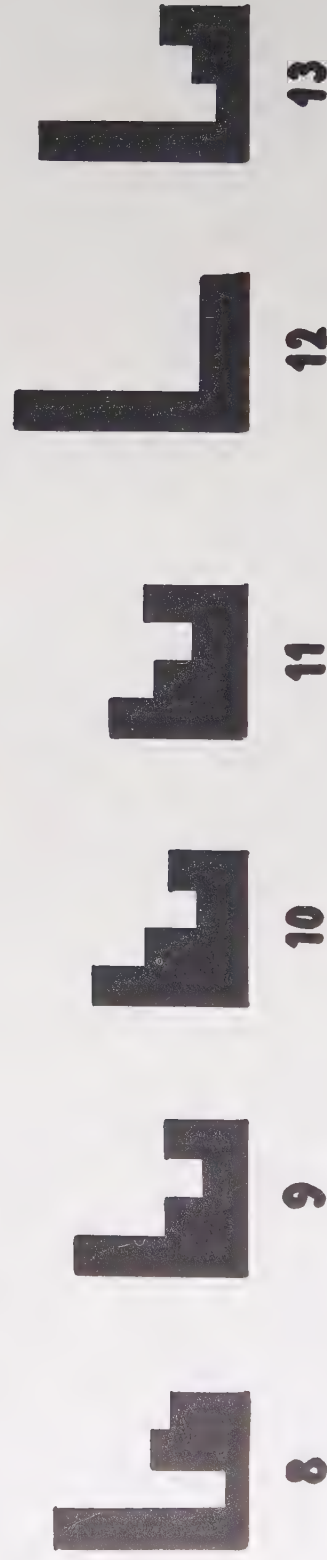
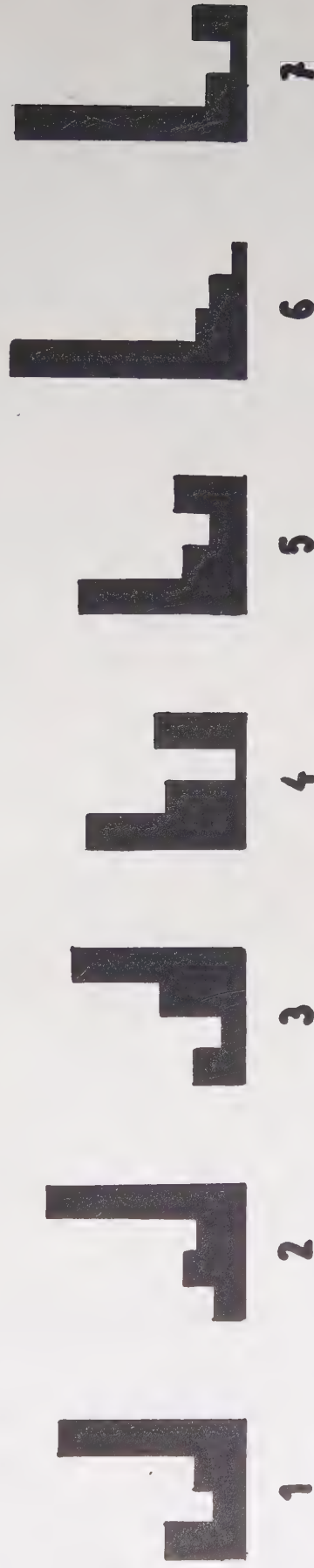
<u>Période</u>	1°	2°	3°	4°
1	22	9	14	54
2	9	18	14	59
3	15	7	26	52
4	47	23	3	27
5	50	18	11	21
6	70	15	11	4
7	68	12	4	16
8	50	5	25	20
9	45	22	11	22
10	40	27	13	20
11	36	23	14	27
12	61	13	13	13
13	54	8	15	23
14	42	12	17	29
15	28	33	22	17

De la même façon que pour la courbe et pour les mêmes raisons, nous n'avons pas dessiné les colonnes des périodes 14 et 15.

R.A.A. — SEROMUCOÏDE ACIDE α_1

— Pour chaque période ; les colonnes représentent
de gauche à droite , les pourcentages de résultats

1 - De 0 à 150
2 - De 150 à 180
3 - De 180 à 210
4 - > que 210



VARIATIONS DU TEST AU CETAVLON.

Nous avons procédé exactement de la même façon pour exprimer les variations du test au cétaïlon que pour le taux de l'orosomucoïde, à ceci près que nous n'avons pas pris la peine de calculer les maxima de fréquence et les médianes qui sont, comme nous venons de le voir, d'un intérêt secondaire.

Voici donc les moyennes des valeurs du test au cétaïlon pour les différentes périodes de l'évolution.

Périodes	Moyennes
1	40
2	25
3	23
4	14
5	12
6	11
7	13
8	15
9	16
10	13
11	14
12	11
13	16
14	30
15	20

Nous avons éludé ici, les 3 dernières moyennes, lorsque nous avons tracé la courbe.

Par ailleurs les systèmes de colonnes représentent maintenant de gauche à droite les pourcentages de valeurs du test au cétaïlon :

- 1° - Plus petites que 10.
- 2° - Comprises entre 10 et 20.
- 3° - Comprises entre 20 et 40.
- 4° - Plus grandes que 40.

R.A.A. ~ TEST AU CETAVLON

~ Pour chaque période,

de gauche à droite , pourcentages de

- $$\left\{ \begin{array}{l} 1 - < 10 \\ 2 - \text{De } 10 \text{ à } 20 \\ 3 - \text{De } 20 \text{ à } 40 \\ 4 - > 40 \end{array} \right.$$



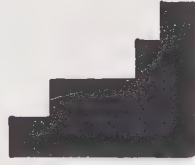
1



2



3



4



5

6



10



9



8



12



11



7

R.A.A. ~ TEST AU CETAVLON



Voici rapportées dans le tableau ci-dessous les valeurs numériques des différents pourcentages.

Période	1°	2°	3°	4°
1	19 %	6 %	37,5 %	37,5 %
2	23	16	48	13
3	30	17	39	14
4	49	28	14	9
5	58	27	10	5
6	56	32	7	5
7	55	20	14	11
8	56	32	3	9
9	60	20	7	13
10	66	15	9,5	9,5
11	60,5	16	13	10,5
12	63	23	7	7
13	39	31	22	8
14	39	19	19	23
15	42	27	27	4

Nous n'avons pas fait figurer sur le graphique les systèmes de colonnes des trois dernières périodes.

VARIATIONS DE LA REACTION DE VERNES-RESORCINE

Sans avoir approfondi l'étude de la réaction de Vernes-résorcine, nous en avons cependant calculé la moyenne pour chaque période, et nous rapportons les résultats dans le tableau ci-après :

Période	Moyenne
1	13
2	12
3	11
4	12
5	11
6	12
7	11
8	13
9	13
10	13
11	12
12	12
13	13
14	14
15	13

Nous n'avons pas jugé utile de reproduire la courbe correspondant à ces valeurs. Disons seulement qu'elle ébauche très grossièrement les mêmes inflexions que les courbes précédemment construites, à ceci près qu'elle redescend plus précocément après les maxima.

COMPARAISON DES COURBES DES MOYENNES DE LA VITESSE DE SÉDIMEN-
TATION, DU DOSAGE DE L'OROSOMUCCIDE ET DU TEST AU CETAVLON.

Afin de reproduire sur le même graphique, les trois courbes, nous avons calculé les moyennes de la vitesse de sédimentation que nous donnons ci-après :

Période	Moyenne
1	13
2	8
3	11
4	11
5	9
6	10
7	12
8	11
9	13
10	12
11	10
12	11
13	11
14	16
15	17

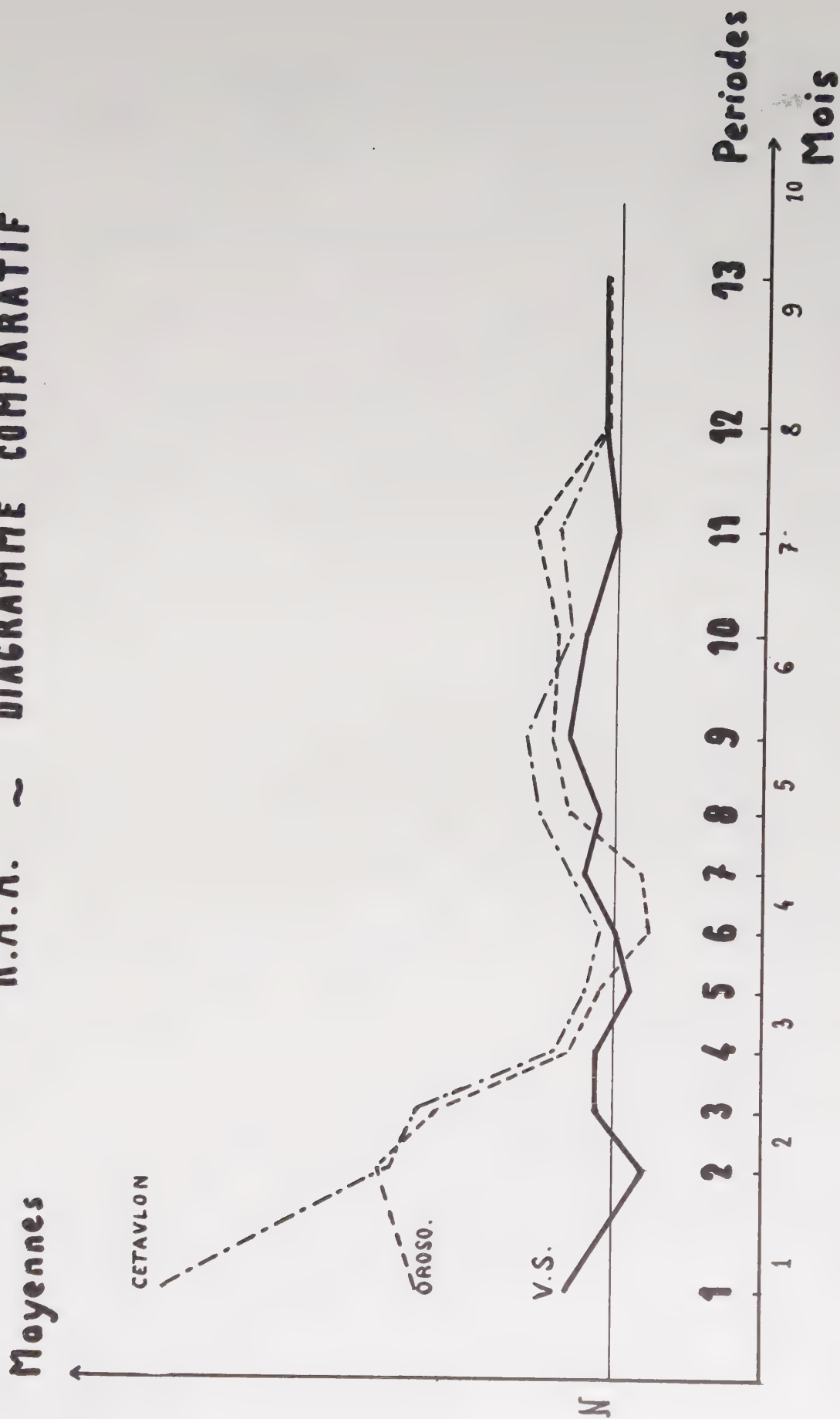
Les moyennes des 2 dernières périodes ont été exclues de la courbe.

Lors de la construction du diagramme, nous avons indiqué sur l'axe des ordonnées, les échelles correspondant aux 3 ordres de variations de manière à obtenir une correspondance des normalités, afin de rendre la comparaison plus aisée.

CONCLUSION

Après avoir tenté de définir les valeurs normales des différents tests, nous nous sommes bornés dans ce chapitre, à exposer les bases et le mode de construction des différents graphiques auxquels a abouti notre étude. Il nous reste à les interpréter.

R.A.A. ~ DIAGRAMME COMPARATIF



Chapitre IV

INTERPRETATIONS DES RESULTATS

On sait que la représentation isolée des variations moyennes efface de nombreux détails par rapport à la réalité et, de ce fait, ne pourrait permettre que des conclusions partielles, voire des déductions hypothétiques. C'est pourquoi une confirmation des interprétations est nécessaire par l'adjonction d'une étude de la dispersion, et c'est le rôle que nous avons donné à la représentation par systèmes de colonnes.

De nombreux faits peuvent ainsi être mis en lumière par les diagrammes figurant au chapitre précédent; nous nous attacherons à faire ressortir les principaux. Nous examinerons de plus les cas correspondant aux périodes distales que nous n'avons pas fait figurer sur les diagrammes et nous expliquerons les raisons qui nous ont fait considérer les valeurs s'y rapportant comme aberrantes par rapport à l'évolution globale.

ANALOGIE DES DIAGRAMMES REPRESENTATIFS DU DOSAGE DU SEROMUCOIDE ALPHA I ET DU TEST CETAVLON.

La corrélation étroite entre les variations des moyennes du taux de l'orcemucoïde et du test au kétavlon apparaît de façon évidente à l'examen des courbes. Partant de valeurs élevées, elles descendent ensuite pour aboutir simultanément à un minimum à la fin du 4ème mois. Puis elles remontent un peu au cours du 5ème mois, restent approximativement en plateau jusqu'à la fin du 7ème mois. Elles retrouvent enfin un minimum à la fin du 8ème mois.

Il existe cependant quelques différences : Premier point de la courbe du cétaillon plus élevé, de même que l'allure légèrement plus précoce de sa remontée et de son affaissement terminal. Mais ces différences ne sont pas suffisantes pour empêcher d'admettre la grande similitude qui existe entre les variations des moyennes de ces deux tests.

L'examen des systèmes de colonnes ne fait que confirmer ces constatations : Le pourcentage de valeurs pathologiques s'abaisse progressivement jusqu'à la fin du quatrième mois, tandis que croît le pourcentage de valeurs normales; puis pendant toute la période correspondant à l'élévation en plateau des courbes, on constate qu'il existe une recrudescence du pourcentage des valeurs pathologiques, et c'est encore à la fin du 8ème mois que l'on retrouve un minimum de morbidité. De la même façon que pour les courbes, malgré l'évidence de la similitude, on retrouve quelques différences : Très rapide affaissement du pourcentage des valeurs les plus élevées du cétaillon, lors de la période initiale ; morbidité un peu moins fréquente du cétaillon, lors de la phase allant du 5ème au 8ème mois. Comme on le voit, ces différences tout aussi minimes que dans le cas précédent, apparaissent pratiquement comme négligeables.

Tout laisse à penser, en définitive que ces deux tests, dont nous savions à priori qu'ils témoignaient d'un même phénomène au niveau du tissu conjonctif, font double emploi dans la pratique médicale.

INTERPRETATION DES DIAGRAMMES PAR RAPPORT A L'EVOLUTION GLOBALE DE LA MALADIE DE BOUILLAUD.

Si l'on se place d'un point de vue plus théorique, ces courbes semblent bien avoir un intérêt en mettant à jour un aspect assez nouveau de l'évolution rhumatismale :

Les segments initiaux descendants apparaissent de façon explicite comme la prolongation humorale de la phase aiguë de la maladie, d'une durée de 100 jours environ.

La signification de la légère remontée des courbes qui a lieu pendant les 4 mois suivants, est plus discutable. Nous avons tout d'abord envisagé l'hypothèse d'un rebond post-thérapeutique du taux des séromucoïdes, mais elle s'est trouvée infirmée par l'étude analytique. Il semble bien plutôt s'agir d'une période caractérisée par une légère instabilité évolutive, ce qui confirmerait l'opinion émise par AUVRAY (9): Après le 100ème jour, un certain nombre d'enfants présente une recrudescence évolutive plus ou moins importante et c'est seulement à la fin du 8ème mois que la majorité des cas trouve une stabilisation complète. L'examen des colonnes confirme bien cette hypothèse.

COMPARAISON AVEC LES VARIATIONS MOYENNES DE LA VITESSE DE SEDIMENTATION.

A l'examen de la courbe des valeurs moyennes de la vitesse de sédimentation, on constate que nullepart elle ne monte au-dessus de la cote 13 et qu'elle ne s'éloigne que très peu de la normalité, ce qui démontre bien la plus grande valeur des deux autres tests pour suivre l'évolution à distance de la crise aiguë.

COURBE DES VARIATIONS MOYENNES DE LA REACTION DE VERNES-RESORCINE.

Ceci est une parenthèse dans notre étude. Disons seulement que l'aspect peu nuancé de cette courbe, facile à construire à partir des valeurs que nous avons donné au chapitre précédent, nous a laissé à penser que la réaction de Vernes-résorcine n'avait qu'un intérêt restreint dans la surveillance de l'évolution du rhumatisme articulaire aigu.

PROBLEME DES VALEURS DISTALES NON REPRESENTÉES SUR LES DIAGRAMMES.

Si nous avons fait figurer les points correspondant aux moyennes des valeurs des périodes les plus éloignées de la phase initiale de la maladie, nous aurions pu constater que les courbes s'élevaient à nouveau et de façon importante. Parallèlement les systèmes de colonnes témoignaient d'une

réascension des pourcentages de morbidité. Il était évident que cela ne pouvait pas reposer sur une réalité globale, aussi n'avons-nous pas fait figurer ces valeurs sur les graphiques et avons-nous, par ailleurs, cherché à expliquer ce phénomène.

Pour cela nous avons examiné individuellement les dossiers des enfants encore présents au centre, à cette époque de l'évolution. Il est à remarquer que les périodes I3, I4, et I5 sont particulièrement longues, ce qui signifie que les valeurs tardives que nous possédions étaient en nombre restreint, du fait que les enfants guéris étaient partis du centre plus précocement. Les cas encore présents devaient donc présenter une pathologie particulière.

A la période 15, par exemple, nous avons trouvé 8 dossiers dont une chorée avec cœur normal et une péricardite à rechutes. Les autres témoignaient de souffles cardiaques d'intensité variée ; 2 souffles de $\frac{1}{10}$, deux autres de $\frac{2}{10}$, un souffle de $\frac{5}{10}$ et un autre de $\frac{6}{10}$.

Voici, à titre indicatif, deux observations prises parmi ces 8 cas.

- FA., Marc. 9 ans. Entre au centre le 22-6-62, porteur d'un RAA dont la crise initiale remontait au mois de Décembre 61, avec rechute à Pâques (on ne sait si la prophylaxie antibiotique avait été bien suivie). A l'entrée, l'auscultation cardiaque objective un souffle systolique de 1 à 2/10, maximum au 2ème espace intercostal gauche, avec un bruit de triolet intermittent. Par ailleurs, la V.S. = 40, ASLO = 800, Orosomucoïde = 378, Cétavlon = 63. L'enfant a reçu une pénicillinothérapie durant tout son séjour, un traitement salicylé par l'Aspirine du 14 juillet au 25 septembre, et un traitement hormonal par le solumédrol du 21 Aout au 1er Octobre.

Voici les résultats des examens pratiqués classés suivant l'ordre des jours de présence au centre :

Jours	1	12	29	43	57	78	95	109	123	138	155	169
V.S.	40	25	19	12	12	5	10	8	9	10	8	10
Oroso.	378	264	186	174	102	114	126	192	168	126	162	162
Cétavlon	63	63	30	34	40	31	19	17	26	19	29	19

On voit que le test au céta-vlon, surtout, reste très tardivement perturbé.

Le 22-12-1962, à la sortie, le souffle était de 2 à 3/10.

V.S. = II, ASLO = 200. On commence l'extencilline.

- HO., Kathleen, 11 ans. Entre au centre le 29-1-62 au décours d'une crise de RAA ayant débuté le 13-9-61, compliquée de grande insuffisance cardiaque, évoquant la maladie mitrale.

A son entrée le souffle systolodiastolique apexien décrit au début n'était pas retrouvé. Il existait un souffle systolique de 5/10 à maximum endapexien, irradiant dans l'aisselle et le dos, et un souffle diastolique de 3/10 au niveau du 2ème espace intercostal gauche.

Par ailleurs, V.S. = 18, ASLO = 650

Pendant tout le séjour, l'enfant a été sous pénicilline. Le traitement digitalique a été poursuivi jusqu'au 14 avril. Un traitement salicylé a été instauré le 13 février et mené jusqu'au 25 Mai.

Au début de la présence au centre de cette malade, le dosage de l'orosomucoïde n'était pas encore pratiqué systématiquement, aussi n'avons-nous mentionné pour cette période, que quelques tests au céta-vlon :

Jours	29	57	86	113	141	159	211	282	250	278	292	316
V.S.	20	14	10	3	15	5	15	9	18	18	22	27
Oroso.					222	96	144	60	240	132	204	270
Cétavlon	25	21	19	5	12	6	5	3	24	14	16	29

A la sortie, le 22-12-62, l'auscultation cardiaque était analogue à celle de l'entrée. La V.S. était à 15, les ASLO à 200.

Il semble en définitive que ces cas, présentant une évolution particulièrement prolongée et rebelle au traitement doivent être classés dans les formes chroniques de la maladie de Bouillaud.

DIFFERENTS MODES EVOLUTIFS EVOQUES PAR LES VARIATIONS DES SEROMUCOIDES.

L'étude de ces tests nous a permis de distinguer 3 phases dans l'évolution de la maladie de Bouillaud.

- Une première de 4 mois correspondant à la phase aigue humorale.
- Une seconde de 4 mois également, correspondant à une légère instabilité évolutive subsistante.
- Une dernière, non limitée de façon précise, du moins actuellement, correspondant à la chronicité.

Ainsi, un certain nombre d'enfants sont guéris dès la première phase, la plupart ne trouvent une réelle stabilisation qu'à la fin de la deuxième phase. Quelques cas sont d'évolution beaucoup plus rebelle.

CONCLUSION

A propos de 77 observations de maladie de Bouillaud, suivies au décours et à distance de la crise aiguë initiale, nous avons étudié de façon statistique les variations des résultats numériques du dosage de l'orosomucoïde ou séromucoïde alpha I par électrophorèse à pH acide et coloration par l'acide périodique, et du test au cétavlon pratiqué selon la technique de MARTIN et BADIN. Ce dernier test, rappelons-le, donne des résultats très parallèles à l'haptoglobulinémie, c'est-à-dire au taux de séromucoïde alpha 2.

Nos diagrammes prouvent l'intérêt de ces deux tests, du point de vue paraclinique, pour juger de l'évolutivité du processus inflammatoire général et de sa stabilisation, tandis que la vitesse de sédimentation a pratiquement été rendue muette par le traitement hormonal. D'autre part, la corrélation étroite qui existe entre les variations de ces deux tests laisse à penser qu'ils font, si l'on peut dire, double emploi. Aussi, de par son caractère moins onéreux, il semble que le test au cétavlon doit être choisi pour la pratique courante.

Nous avons été amenés à considérer les résultats du dosage de l'orosomucoïde comme pathologiques au-dessus de 180 mm², comme douteux entre 150 et 180, et comme normaux au-dessous de 180. Pour le test au cétavlon, nous avons considéré les résultats comme pathologiques au-dessus de 20 unités photométriques, comme douteux entre 10 et 20, comme normaux au-dessous de 10.

L'étude des moyennes des résultats de ces deux test suivant les périodes de

l'évolution a montré que les courbes représentatives, partant de valeurs élevées (216 pour l'orosomucofde, 40 pour le test au céta-vlon), décroissaient régulièrement jusqu'à un minimum correspondant au 100ème jour environ, à 139 pour l'oroso, à 11 pour le céta-vlon. Elles remontaient ensuite légèrement (jusqu'à 178 pour l'oroso et 16 pour le céta-vlon), pendant 4 mois, dessinant approximativement un plateau. Enfin, à la fin du 8ème mois, elles retournaient à des valeurs basses : 154 pour l'oroso et 11 pour le céta-vlon.

Des systèmes de colonnes, de hauteur proportionnelle aux pourcentages de résultats normaux ou pathologiques suivant les différentes périodes de l'évolution, nous ont permis d'apprécier la dispersion des résultats. Ils nous ont montré que quelques enfants se trouvaient définitivement stabilisés dès les cent premiers jours, que la plupart ne trouvaient cette stabilisation complète que lors des 4 mois suivants, enfin que de rares formes chroniques prolongeaient leur évolution au-delà du 8ème mois.

Vu, le Président de Thèse
Professeur F. COSTE

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur L. BINET.

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - CHEVALLIER J. - Etude sur la maladie de Bouillaud et son traitement.
Monographie de l'Institut National d'Hygiène.
- 2 - CHEVALLIER J. - GOULET PH.
La surveillance biologique et l'évolution du rhumatisme articulaire aigu. La mesure du séromucoïde alpha I (orosomucoïde).
- 3 - PAGET M. & FRUCHART G. -
Le problème du rhumatisme articulaire aigu en pratique médicale.
- 4 - 16ème CONGRES DES PEDIATRES DE LANGUE FRANCAISE -
Prophylaxie et traitement du rhumatisme articulaire aigu.
- 5 - JAYLE M.F. -
Les haptoglobines. Etude biochimique, génétique et physiopathologique.
- 6 - COSTE F. -
Le rhumatisme. (Presses Universitaires de France).
- 7 - BRETON A. HAVEZ R. PONTE C. DUPUIS C. BONIFACE L. -
Le rhumatisme articulaire aigu. Problèmes actuels.
Lille médical, 3ème série, année 1962, tome 7, n°4.
- 8 - BADIN J. & MARTIN J. -
Comparaison du test au cétaïlon et de l'indice d'haptoglobine dans les rhumatismes chroniques.
(presse médicale - 1962-70-n°2).

9 - AUVRAY M. R. -

Les fractions électrophorétiques albumine et alpha 2 globulines sériques. Leur évolution au cours, au décours, et à distance de la crise de ~~rhumatisme~~ arthritisme aigu chez l'enfant. Thèse. Paris 1962.

10 - CHEVALLIER J. -

Traitement de la crise de rhumatisme articulaire aigu.
Revue de Médecine pratique - Octobre 1958.

11 - CHEVALLIER J. -

Traitement du rhumatisme articulaire aigu.
Revue du rhumatisme et des maladies ostéo-articulaires.
Année XXV - n° 5 - Mai 1958.

o
o o



AGEMP
POLYCOPIE

8, rue Dante
PARIS - V •

Téléphone : ODÉon 58-96